

**CN1161339C**

Patent number: CN1161339C  
Publication date:  
Inventor:  
Applicant:  
Classification:  
- international:  
- european:  
Application number:  
Priority number(s):

**Report a data error here**

Abstract not available for CN1161339C

Abstract of corresponding document: **CN1401638**

The present invention relates to a novel kind of pyrazole derivatives, its medical salt and its composition. Said medicine or medical composition is prepared from inorganic acid and organic acid, and can be used for treating rheumatic arthritis, osteoarthritis, chronic lumbodysnia, etc with high curative effect and low by-effect.

---

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D231/12

A61K 31/415 A61P 29/00



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 02129249.3

[45] 授权公告日 2004 年 8 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1161339C

[22] 申请日 2002.9.29 [21] 申请号 02129249.3

[71] 专利权人 中国人民解放军总医院

地址 100853 北京市复兴路 28 号

[72] 发明人 梅世昌 冉允章 苏俊

审查员 田芳

[74] 专利代理机构 北京三高永信知识产权代理有  
限责任公司

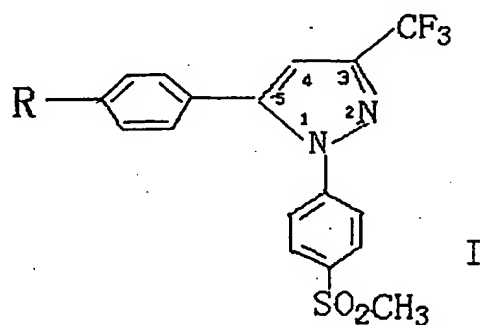
代理人 何文彬

权利要求书 1 页 说明书 4 页

[54] 发明名称 一种新的吡唑类衍生物、药用盐及其组合物

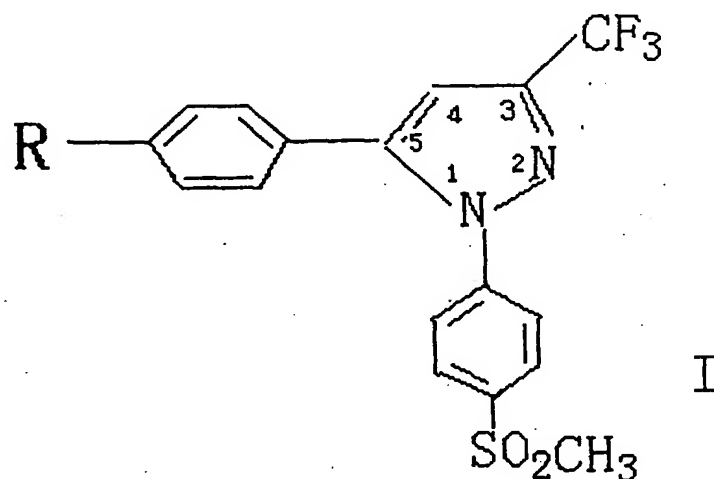
[57] 摘要

本发明涉及一种新的吡唑类衍生物、药用盐及其组合物，用通式 I 表示： $\therefore$  R 选用  $-\text{CH}_3$ ， $-\text{OCH}_3$ ， $-\text{SCH}_3$ ， $-\text{NHCH}_3$ ， $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  选用无机酸和有机酸制得的药、药物组合物及其制备方法详见说明书，本发明化合物比现有技术中的药物付作用小，抗炎作用强，该产品用于治疗风湿性关节炎、骨关节炎、中重度慢性腰背痛、结肠直肠癌和轻度认知损害等疾病。



I

1、一种新的吡唑类衍生物及其药用盐，其特征在于用下面通式 I 表示



R 选自  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{SCH}_3$ ,  $-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  或其药用盐。

2、根据权利要求 1 的吡唑类衍生物及其药用盐，其特征在于所述药用盐所用的无机酸选自盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸。

3、根据权利要求 1 的吡唑类衍生物及其药用盐，其特征在于所述药用盐所用的有机酸选自甲酸、乙酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、甲磺酸、马来酸。

4、一种药物组合物，其特征在于含有权利要求 1 的式 I 化合物或其药用盐。

## 一种新的吡唑类衍生物、药用盐及其组合物

### 技术领域

本发明涉及杂环化合物，特别是涉及新的吡唑类衍生物、药用盐及其组合物。

### 背景技术

非甾体抗炎药（NSAID<sub>s</sub>）是一类治疗急慢性炎症及疼痛的药物，已广泛应用于临床。其抗炎作用机理是通过抑制环氧合酶（COX），由于没有选择性，抑制了所有前列腺素（PG<sub>s</sub>）的生物合成，引发许多病人出现了胃肠道的损害作用，严重出现溃疡出血，救治不及时还会引起死亡，人们渴望找到抗炎解热作用强，不良反应小的非甾体抗炎药（NSAID<sub>s</sub>）。

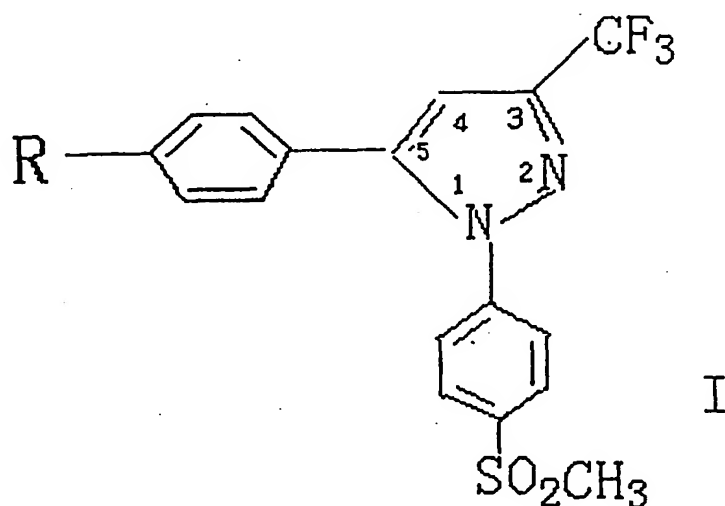
环氧合酶（COX）存在两种异构形式—Cox-1 和 Cox-2。Cox-1 为结构型，存在于许多生物体组织中（如胃、肾、内皮细胞等），它利用体内花生四烯酸合成的前列腺素，可调节血管阻力，保护胃粘膜，维持肾血流量，调节血小板凝聚。Cox-2 为诱导酶，促使合成的前列腺素不利于疾病的治疗，并引起不良反应。

近期上市的塞来昔布（Celecoxib）罗非昔布（Rofecoxib）均为 Cox-2 选择性抑制剂，其抗炎作用与非甾体抗炎药（萘普生）相当，而肠胃道不良反应发生率明显降低，尤其在肠胃道溃疡、出血、穿孔方面。迄至今日，仍没有比较满意的抗炎药物。

### 发明内容

本发明的目的在于弥补上述现有技术中的不足之处，而提供一类抗炎作用强、毒副作用小的吡唑类衍生物、药用盐及其组合物。

本发明的目的可以通过以下措施来达到：新的吡唑类衍生物用下面通式 I 表示：



R 选用—CH<sub>3</sub>, --OCH<sub>3</sub>, --SCH<sub>3</sub>, --NHCH<sub>3</sub>, --N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

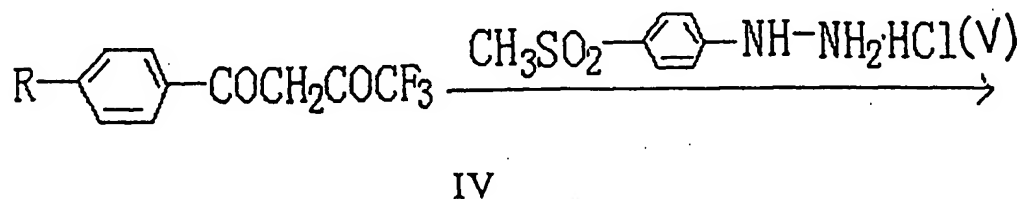
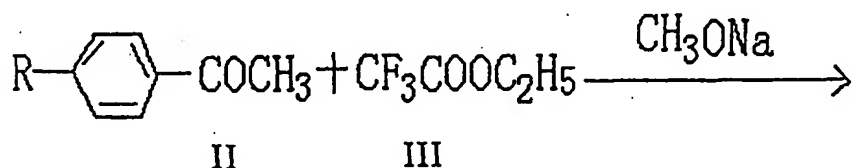
如果需要, 把制得式 I 化合物与无机酸有机酸反应, 生成药用盐。

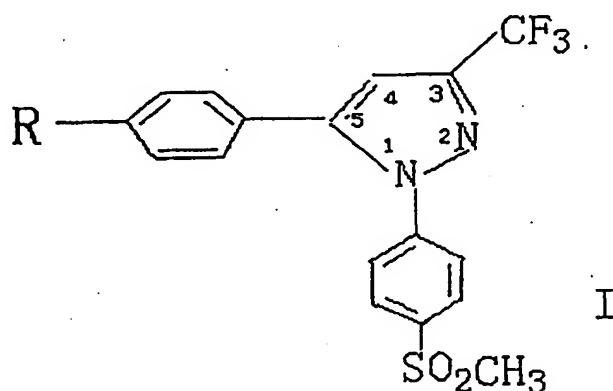
其中无机盐选自: 盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸等。有机酸选自: 甲酸、乙酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、甲磺酸、马来酸。

本发明又一个目的是治疗炎症及疼痛药物组合物, 其中含有式 I 化合物或药用盐。

本发明再一个目的是制备式 I 的化合物或其药用盐的方法。

式 I 化合物的合成系以对甲基苯乙酮 (II) 与三氟乙酸乙酯 (III) 在甲醇钠或乙醇钠的作用下进行 Claisen 缩合, 得到中间体 1-(4-取代苯基)-4, 4, 4-三氟-1, 3-丁二酮 (IV), 该中间体再与对甲磺酰胺基苯肼盐酸盐 (V), 在乙醇中回流, 脱水, 环合制得式 I 化合物。





R 定义同前。

### 具体实施方式

本发明通过下面的实施例，对本发明加以进一步的说明，但这些实施例不意味着对本发明加以任何限制。

#### 实施例 1

##### 1-对甲苯基-4, 4, 4-三氟丁-1, 3-二酮 (IV) 的制备

称取金属钠 (4.6g, 0.2mol) 和无水甲苯 (100ml)，制成钠砂，滴入无水醇 (12ml)，于 60℃ 加热 1 小时，使金属钠反应完全。冷至室温，加入 II (26.6g, 0.2mol) 和 III (40ml, 0.4mol)，在 100℃ 反应 5 小时，蒸出甲苯，加入 10% 的盐酸水溶液，调至 pH2—3，用乙酸乙酯提取，水洗，无水  $\text{MgSO}_4$  干燥，减压除去溶剂，即得所要的产品 (IV)，mp67--68℃ 得 41g。

##### 1-[4-(甲磺酰胺基)苯基]-5-(4-甲苯基)-3-(三氟甲基)-1N-吡唑的制备

取 IV (4.0g, 17.2mmol) 溶于无水乙醇 (180 ml) 中，再加 V (4.0g, 18mmol)，回流 20 小时。减压蒸出乙醇，用乙酸乙酯提取，用水洗，无水  $\text{MgSO}_4$  干燥，过滤，浓缩。残渣用正己烷重结晶。

#### 实例 2-5 的制备

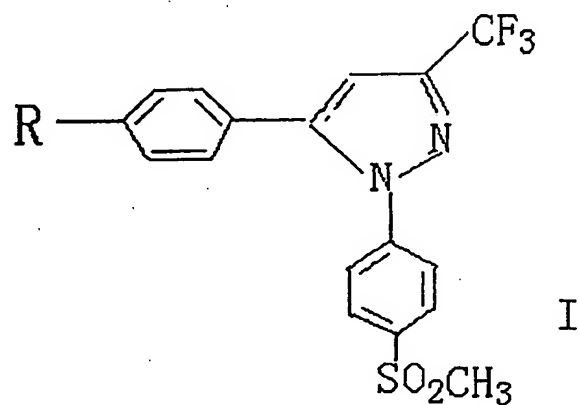
按实施例 1 所述方法分别制得相应化合物。用对甲氧基苯乙酮、对甲硫基苯乙酮、对甲氨基苯乙酮或对二甲氨基苯乙酮代替实施例 1 中的对甲基苯乙酮 II 原料。

#### 本发明式 I 化合物抑制剂 Cox-1 和 Cox-2 的作用

##### 抗炎活性

本发明式 I 化合物 1、2 的抗炎作用，分别采用小鼠耳二甲致炎实验方法和角叉菜胶致大足跖肿胀实验方法。

## 体外对 Cox-1 和 Cox-2 的抑制



化合物	R	IC <sub>50</sub> (μM)		mp	formula	分析
		Cox-1	Cox-2			
1	CH <sub>3</sub>				C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	C.H.N.
2	OCH <sub>3</sub>				C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	C.H.N.
3	S-CH <sub>3</sub>				C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	C.H.N.
4	NHCH <sub>3</sub>				C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	C.H.N.
5	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>				C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	C.H.N.

本发明产品用于治疗风湿性关节炎 (RA)、骨关节炎 (OA)、中重度慢性腰背痛 (LBP)、结肠直肠癌 (CRC) 和轻度认知损害 (MCI) 等疾病。